Aus der medizinischen Klinik der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski)

Ueber den Einfluß akuter Pankreaserkrankungen auf den Diabetes mellitus

(ein kasuistischer Beitrag)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chiurgie
bei der medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von
SIEGBERT SCHUFFTAN
Arzt

BRESLAU 1927

Gedruckt mit Genehmigung
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

Berichterstatter: Prof. Dr. Minkowski.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die klinischen Beobachtungen und tierexperimentellen Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und der Bauchspeicheldrüse festzustellen versuchten, sind noch relativ jungen Datums. Ihre Anfänge fallen etwa in die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Beobachtungen über das Auftreten eines Diabetes mellitus bei einem Individuum mit einer Pankreaserkrankung sind allerdings schon in der älteren Literatur vorhanden. So veröffentlichte 1788 Cowley einen Fall von schwerem Diabetes, bei dem sich Pankreassteine und eine weitgehende Atrophie der Drüse fanden. Man hat jedoch bei Durchsicht der diesbezüglichen Literatur nicht den Eindruck, daß auf Grund der Beobachtungen über ein Zusammentreffen von Diabetis mellitus und Pankreassteinen irgend ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen angenommen wurde. Das Verdienst, gewisse Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Pankreaserkrankungen festgestellt zu haben, muß französischen Forschern zugestanden werden. Als erster hat 1845 Bouchardat auf Grund eines von ihm gemachten Obduktionsbefundes die Vermutung ausgesprochen, daß der Diabetes mellitus seine Ursachen in einer Erkrankung des Pankreas fände. In Deutschland fand Frerichs unter neun Fällen von Diabetes fünfmal Atrophie beziehungsweise fettige Degeneration des Pankreas. Er schrieb damals über diese Tatsache: „Ob hier kausale Beziehungen bestehen, und welcher Art sie sind, bleibt noch dahingestellt." Ein Versuch im Tierexperiment durch Exstirpation des Pankreas Glykosurie zu erzeugen, mißlang, da die Versuchstiere an Peritonitis zugrunde gingen. Trotzdem man in der folgenden Zeit auf Grund der in den Kliniken gemachten Erfahrungen die Bedeutung des Pankreas für die Zuckerkrankheit einer genauen Beobachtung unterwarf, gelang es nicht, sich über die Beziehungen zwischen Ihnen ein klares Bild zu verschaffen. Die Physiologen versagten dieser Theorie überhaupt ihre Anerkennung, da ihnen nur die äußere Sekretion des Pankreas bekannt war, und es sich gezeigt hatte, daß ein Ausfall dieser äußeren Sekretion, den man leicht durch Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas erreichen konnte, keine dauernde Glykosurie hervorrief. Trotzdem dachten noch 1877 Lancereaux und andere bei ihren Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Diabetes und Pankreaserkrankungen lediglich an Störungen der äußeren Sekretion. Lancereaux bezeichnete eine Art von besonders schwerem Diabetes, der mit einer hochgradigen Abmagerung einherging, und bei dem sich konstant Veränderungen im Pankreas fanden als „Diabête maigre", um ihn von anderen Diabetesformen, bei denen er keine Pankreasveränderungen fand, abzugrenzen.

Erst mit dem Ende der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts trat eine entschiedene Wendung in der Diabetesforschung ein. In ihren berühmten Versuchen gelang es von Mering und Minkowski

nachzuweisen, daß durch Exstirpation des Pankreas bei Hunden ein sicherer Diabetes erzeugt wird, an dem sie spätestens nach 4—5 Wochen zugrunde gehen. Daß bei diesem Versuch nicht etwa das Fehlen der äußeren Sekretion am Entstehen des Diabetes schuld war, zeigte Minkowski, indem er bei einem Hunde das Pankreas exstirpierte und ein Stück desselben unter die Bauchhaut verpflanzte. Das Tier blieb diabetesfrei, obgleich doch hier das Fortbestehen der äußeren Sekretion des Pankreas nicht in Frage kam. Mit diesen Versuchen war der Nachweis erbracht, daß neben der längst bekannten äußeren Sekretion noch eine innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse vorhanden sein mußte, deren Ausfall einen Diabetes hervorrief. Dasselbe bewies Forschbach, der bei zwei in Parabiose zusammenlebenden Hunden zeigen konnte, daß die vollständige Entfernung des Pankreas des einen Hundes nur eine ganz geringe und vorübergehende Glykosurie bei ihm hervorrief. Die Bauchspeicheldrüse des zweiten Tieres war also imstande, auch den pankreaslosen Hund mit den für den Kohlehydratsstoffwechsel nötigen Hormonen zu versehen. Die Gegner der von Minkowski vertretenen Ansicht versuchten nachzuweisen, daß auch nach Exstirpation anderer Organe eine Glykosurie eintreten könne. So exstirpierte z. B. Pflüger das Duodenum, Reale die Kopfspeicheldrüsen, Falkenberg die Schilddrüse und erzeugten hierdurch eine Glykosurie. Doch wies Minkowski nach, daß die Glykosurie in diesen Fällen nur eine vorübergehende und mit dem nach Pankreasexstirpation entstehenden Diabetes nicht zu vergleichen war. Nach Ansicht Minkowskis handelt es sich beim Diabetes um den Ausfall eines vom Pankreas erzeugten, für den Kohlehydratstoffwechsel wichtigen Hormons, durch den eine Störung im Zuckerverbrauch des Organismus eintritt.

Ein besonderes Interesse nahmen bei Darlegung der Beziehungen zwischen Pankreaserkrankung und Diabetes die Obduktionsbefunde bei Diabetikern ein. Lancereaux und seine Schüler, die nur an eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas glaubten, begnügten sich mit einer makroskopischen Untersuchung der Drüse, und wo eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen wurde, war sie unzulänglich. Erst auf Grund der von Mering—Minkowskischen Versuche begann man umfangreiche genauere mikroskopische Untersuchungen des Pankreas anzustellen. Laguesse, Lanois, v. Hansemann, Dickhoff und andere traten mit den Veröffentlichungen ihrer Untersuchungen hervor, und wiesen nach, daß sich fast in allen Fällen von Diabetes mikroskopisch Veränderungen im Pankreas nachweisen ließen. Es handelte sich nach Ansicht dieser Autoren hauptsächlich um eine Atrophie des allgemeinen Drüsenparenchyms mit Bindegewebsvermehrung, einem ähnlichen Prozeß, wie man ihn auch des öfteren bei der Niere fand. von Hansemann bezeichnete deshalb diese Veränderungen analog den Befunden bei der Niere als Granularatrophie des Pankreas.

Auf Grund ihrer Untersuchungen traten 1895 Schäfer und einige Jahre später Diamare mit der Behauptung auf, daß die schon lange bekannten und in ihrer Bedeutung stark umstrittenen

Langerhansschen Inseln, von denen schon 1893 Laguesse angenommen hatte, daß sie Organe innerer Sekretion wären, in engster Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel ständen. Diese von Schäfer aufgestellte Behauptung, die allgemein als Inseltheorie bezeichnet wird, rief in der fachwissenschaftlichen Welt eine scharfe Diskussion hervor. Die Gegner der Inseltheorie, die die Bedeutung der Langerhansschen-Inseln als Organe innerer Sekretion völlig ablehnten, stützten sich hierbei hauptsächlich auf die ausführlichen Untersuchungen von von Hansemann, der die Ursache des Diabetes mellitus in einer chronischen Entzündung des Pankreas mit anschließender Atrophie des Drüsenparenchyms zu finden glaubte. Der Erfolg dieser Diskussion war, daß man dem Verhalten der Langerhansschen-Inseln beim Diabetes eine erhöhte Aufmerksamkeit zuwandte. So ist um die Wende des Jahrhunderts eine große Anzahl Veröffentlichungen über dieses Thema erfolgt. Opie, Schulze, Ssobolew, Weichselbaum, Herzog und andere haben bei ihren Diabetesfällen genaue Untersuchungen angestellt, und sowohl qualitative wie quantitative Veränderungen der Inseln feststellen können. Nach Weichselbaums Ansicht kommt es bei der Pankreasaffektion zuerst zu einer hydropischen Degeneration, die manchmal einzelne oft aber auch alle Ephitelien einer Insel befällt und eine Verflüssigung und Vakuolenbildung des Protoplasmas herbeiführt. Meistens geht dann später auch der Kern der Epithelien zugrunde; in anderen Fällen tritt nur eine Verkleinerung des Kernes ein, sodaß die Epithelien oft wie Lymphozyten aussehen. Neben diesem Zerstörungsprozeß kommt es zu einer Wucherung im Bindegewebe. In diesem Stadium spricht Weichselbaum von einer Atrophie der Inseln. Was die quantitative Veränderung der Inseln anbetrifft, so haben Untersuchungen von Weichselbaum und Heiberg weitgehende Unterschiede zwischen den Inseln von Diabetikern und Gesunden in bezug auf Zahl und Größe ergeben. Sauerbeck hat aus den gesamten anatomisch-pathologischen Untersuchungen bei Diabetes das Facit für das Verhalten der Langerhansschen-Inseln gezogen. Bei 157 sorgfältig in der Literatur gesammelten Fällen konnten in 60 % mit Sicherheit Inselveränderungen nachgewiesen werden.

In neuester Zeit ist der Streit endgültig zugunsten der Inseltheorie entschieden worden. Diamare und Kuliabko fanden bei ihren zoologischen Studien, daß bei bestimmten Teleostiern, das sind Knorpelfische, das Pankreas aus zwei völlig getrennten Teilen besteht. Während der eine Teil nur Pankreasdrüsenzellen enthält, besteht der andere vollkommen aus ziemlich großen makroskopisch sichtbaren Langerhansschen-Inseln. Banting und Best wiesen nach, daß bei Unterbindung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse der parenchymatöse Teil zugrunde ging, und lediglich die Langerhansschen-Inseln erhalten blieben. Aus diesem erhaltenen Teile gelang es ihnen, das Hormon des Pankreas, das Insulin, herzustellen, das bei Diabetikern eingespritzt das fehlende Hormon zu ersetzen vermag. Ein Extrakt aus dem parenchymatrösen Teile der Drüse entbehrte jeder Wirkung.

In der Diabetesforschung herrscht zwischen den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen und denen der phatologisch-anatomischen Befunde ein eigentümlicher Gegensatz. Die ersteren betonen meist die ausschlaggebende Bedeutung des Pankreas beziehungsweise der Langerhansschen-Inseln, während die Obduktionsbefunde diese Auffassung oft in Frage zu stellen scheinen, weil manchen positiven Befunden am Pankreas beziehungsweise im Inselapparat immer wieder eine große Anzahl negativer gegenüberstehen. Daß sich in den meisten Fällen gewisse Veränderungen am Pankreas finden, geht aus den Veröffentlichungen der vorher erwähnten Autoren wie Laguesse, von Hansemann, Opie usw. und besonders aus den vergleichenden Statistiken Heibergs und Weichselbaums zwischen den Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern und Gesunden hervor. Es handelt sich aber doch meistens, wie besonders aus den ausführlichen von Hansemannschen Arbeiten hervorgeht, hierbei um eine reine Atrophie der Drüse, die natürlich auch die Folge einer vorangegangenen Kachexie sein kann, eine Atrophie, wie sie sich ja häufig nach schweren Erkrankungen sowohl am Pankreas wie auch an anderen Organen findet. Ein weiterer Einwand, der häufig gegen die Pankreastheorie des Diabetes erhoben wird, ist der, daß, wie schon erwähnt, sehr viele Pankreaserkrankungen nicht zum Diabetes führen. Nun handelt es sich bei diesen Pankreasaffektionen einmal um Schädigungen, die meistens lediglich den parenchymatösen Teil der Drüse treffen. Andererseits konnte bereits Minkowski im Tierexperiment nachweisen, daß beim Hunde schon das Vorhandensein eines Zehntels der Drüse genügt, um das Auftreten eines Diabetes zu verhindern. Schließlich kann auch die von Schulze geschilderte Widerstandsfähigkeit der Langerhansschen-Inseln, wie sie sich z. B. bei Gangverschluß zeigt, zur Erklärung angeführt werden. Wie steht es jedoch bei den beiden Pankreaserkrankungen, bei denen in kurzer Zeit das gesamte Drüsengewebe pathologisch verändert werden kann, nämlich bei der akuten Pankreasnekrose beziehungsweise Pankreatitis — eine scharfe Trennung beider Erkrankungen ist nach Gulekes und Heibergs Ansicht nicht möglich — und bei dem Pankreaskrebs? Was die akute Pankreasnekrose anbetrifft, so ist ihr Verlauf in den schweren Fällen ein ganz rapider. Wie aus den von Borelius und Körte geschilderten Fällen hervorgeht, tritt meistens binnen 24—28 Stunden der Exitus ein. Aus den von Minkowski vorgenommenen Versuchen im Tierexperiment geht hervor, daß bei der Exstirpation des gesamten Pankreas der Diabetes erst eine gewisse Zeit nach dem Eingriff eintritt, und kurz vor dem Tode wieder verschwindet. Guleke meint deshalb, es sei leicht erklärlich, daß bei der Schnelligkeit im Verlauf der akuten Pankreasnekrose, wo beginnende Vernichtung des Drüsengewebes und Exitus dicht aufeinander folgen, eine klinische Beobachtung inbezug auf das Auftreten einer Glykosurie aus diesem Grunde meistenteils nicht möglich ist. Auch bei den malignen Tumoren des Pankreas vor allem beim Pankreaskrebs, hat man eine Glykosurie fast nie feststellen können. Im Anfangsstadium, wo der Krebs am häufigsten im Caput sitzt, und durch

Kompression des Ausführungsganges Stauung des Sekrets und chronische Entzündung im ganzen distal gelegenen Teile der Drüse verursacht, hindert die schon vorher erwähnte von Schulze nachgewiesene Widerstandsfähigkeit der Inseln das Auftreten eines Diabetes. Anders müßte es mit der Intaktheit der Inseln stehen, wenn das ganze Pankreas vom Krebs ergriffen ist. Auch in diesem Falle ist, wie Weichselbaum an mehreren Obduktionsbefunden nachweist, ein großer Teil der Inseln in ihrer Struktur unverändert erhalten. Auch die krebsartig veränderten Langerhansschen-Inseln sollen die Fähigkeit der inneren Sekretion weiter besitzen. Dementsprechend ist aus Zusammenstellungen von Pic und Mirallié zu ersehen, daß eine wirklich ausgesprochene chronische Glykosurie beim Pankreaskrebs äußerst selten ist. Wo sie vorhanden ist, handelt es sich meist, wie aus Berichten von Heiberg, Albu und Weichselbaum hervorgeht, um Fälle, in denen ein Kausalitäts-Verhältnis nicht mit Sicherheit nachzuweisen ist.

Daß Ergebnisse derartiger Untersuchungen immer wieder zu Zweifeln an den Beziehungen zwischen Diabetes und Pankreaserkrankungen Anlaß gegeben haben, ist ja leicht erklärlich. Man hat deshalb immer wieder versucht, zum Beweise für diese Beziehungen Fälle heranzuziehen, bei denen der Nachweis erbracht werden konnte, daß infolge einer Pankreaserkrankung ein Diabetes entstanden beziehungsweise ein schon vorhandener leichter Diabetes in einen schweren umgewandelt worden war. Derartige Fälle sind in der Literatur nicht allzu häufig vorhanden, und wo man sie findet, fehlt größten Teils ein Bericht über die Stoffwechseluntersuchungen in dem betreffenden Falle.

So veröffentlichte schon im Anfang der 80er Jahre also noch vor den von Mering—Minkowskischen Versuchen Israels einen Fall von einer 27jährigen Frau, die wegen eines schweren Diabetes mellitus in Behandlung war und zur Obduktion kam. Es fanden sich nekrotische Prozesse im Pankreas, die Schwanz und Körper vollkommen, den Kopf schon teilweise zerstört hatten.

Frerichs beobachtete unter 15 Fällen von Diabetes mit schwerer Pankreaserkrankung zwei Fälle, in denen sich der Diabetes unmittelbar an eine akute Erkrankung des Pankreas anschloß. Einen ausführlichen Bericht über zwei derartige Fälle finden wir bei Fleiner.

Im ersten Falle handelt es sich um einen 40jährigen Mann. Patient war 1886 wegen heftiger Cardialgien drei Wochen in Krankenhausbehandlung. Sonst Anamnese o. B. Ende April 1893 nach einem Sturz vom Wagen wiederum Auftreten von ähnlichen Schmerzen. Am 3. Mai plötzliches Auftreten von Polyurie und Polydipsie. Im Urin findet sich Zucker, der auch nach Diabetesdiät nicht schwindet. Am 15. Juli wird Patient mit einer Gewichtszunahme entlassen. Mitte September bekommt Pat. Diarrhoe. Im Anschluß daran Schüttelfrost, starker Husten und Atemnot. Am 27. September Klagen über heftiges Stechen in der linken Oberbauchgegend. Am ersten Oktober Aufnahme ins Krankenhaus. Einige Stunden nach der Aufnahme Exitus. Die Sektion ergibt eine chronisch interstitielle Pankratitis infolge von Pankreassteinen.

Im zweiten Falle handelt es sich um eine 57jährige Frau. Nach Trinken von kalter Milch traten plötzlich heftige Cardialgien mit Erbrechen auf. Annamnestisch ist zu bemerken, daß ähnliche Anfälle schon seit zirka sechs Jahren zeitweise auftraten. Sie dauerten immer ein bis zwei Tage und wurden vom behandelnden Hausarzt als Gallensteinkoliken gedeutet. Es bestand niemals Ikterus, der Urin war angeblich immer zuckerfrei. Seit ungefähr fünf Monaten fühlt sich Patientin sehr schwach, trotzdem der Appetit gut ist, ja sogar oft Heißhunger besteht. Bei Aufnahme ins Krankenhaus wird die Diagnose „Verdacht auf perforiertes Ulcus ventriculi" gestellt. Drei Tage später plötzlich Klagen über Polydipsie. Im Urin findet sich Zucker. Eintreten eines Coma diabeticum. Exitus. Die Sektion ergibt eine von den Arterien ausgehende interstitielle Pankreatitis.

Ob in beiden Fällen schon vorher ein leichter Diabetes bestand, war mit Sicherheit nicht festzustellen, ist jedoch zumindest im zweiten Falle sehr wahrscheinlich. Zweifellos ist jedenfalls, daß die in beiden Fällen während des Krankheitsverlaufes auftretende Glykosurie auf die Pankreaserkrankung zurückzuführen ist.

Ein Fall, der deshalb interessant ist, weil er die Minkowskische Theorie, daß bei Teilexstirpation des Pankreas nicht nur die quantitative sondern auch die qualitative Beschaffenheit des zurückgebliebenen Pankreasteiles maßgebend ist, bestätigt, veröffentlicht K ö r t e. Es handelt sich um eine 48jährige Frau. 1884 vier Monate lang Gallensteinbeschwerden mit Ikterus. Am 2. Juni 1893 plötzliche Erkrankung mit heftigen Magenschmerzen und Erbrechen. Aufnahme ins Krankenhaus. Es wird die Diagnose auf eine von den Gallenwegen ausgehende Peritonitis gestellt. Im Urin kein Zucker. Am 7. Juni Nachlassen der Peritonitis. Schmerzen in der Magengegend, die nach dem Rücken zu ausstrahlen. Am 4. Juli Probepunktion in der linken Lendengegend. Da Eiter vorhanden ist, Lumbalincision Entleerung von Eiter mit nekrotischen Fettbröckeln, reichliche Absonderung von Gewebsfetzen, wiederholt Abstoßung von nekrotischem Drüsengewebe. Allmähliches Nachlassen der Eiterung. Am 10. November Fistel geschlossen. Am 27. November wieder Aufbruch der Fistel. Am 6. Januar definitive Heilung. Im Februar 1895 wird 6% Zucker im Urin gefunden. Auf Diabetesdiät hin sinkt zwar der Zuckergehalt, doch wird der Urin nie ganz zuckerfrei. Im April 1901 Exitus im Coma diabeticum. Bei der Sektion findet sich vom Pankreas nur der Kopf erhalten, Körper und Schwanz fehlen und sind durch ein dichtes Narbengewebe ersetzt, das sich bis zur Lendennarbe hinzieht. Es hat sich hier also um eine akute Pankreasnekrose gehandelt, die einen großen Teil des Pankreas zerstört und zur Bildung eines retroperitonealen Abszesses geführt hat. Der gesunde Pankreasrest hat zuerst genügt, um den Kohlehydratstoffwechsel im Gleichgewicht zu halten, ist dann aber infolge seiner geschwächten Widerstandskraft in immer stärkerem Maße atrophiert, so daß schließlich als Folge dieses Prozesses ein schwerer Diabetes daraus resultierte.

Jüngeren Datums ist ein Fall, über den A l b u berichtet. Es handelt sich um eine 29jährige Frau, die Ende August 1908 entbunden hat. Schon während der Schwangerschaft traten öfters

kolikartige Schmerzen in der Magengegend auf, die nach einigen Stunden zu verschwinden pflegten. Am 2. November traten die Schmerzen wiederum ein, diesesmal jedoch heftiger und mit starkem Erbrechen. Sie dauerten fast ununterbrochen an. Temperatur 38. Puls 120. Im Urin kein Zucker. Nach genauer Untersuchung wird die Diagnose: „Beginnende Peritonitis ausgehend von einer Cholecystitis beziehungsweise Pankreatitis" gestellt. Nach zirka vier Tagen ein auffälliger Rückgang aller subjektiven und objektiven Symptome. Die Temperatur sinkt typisch ab. Das Erbrechen sistiert. Die Schmerzen lassen nach. Der bis dahin vorhandene Meteorismus schwindet fast vollkommen. Im Urin finden sich jetzt 4% Zucker und geringe Mengen von Aceton, zeitweise ist auch Acetessigsäure vorhanden. Nach achttägigem Intervall treten am 17. November von neuem kolikartige Schmerzen mit Erbrechen auf. In der Oberbauchgegend bemerkt man eine quere handbreite Auftreibung. Die Temperatur ist erhöht. Die Auftreibung wird besonders nach der Milzgegend zu stärker und hat am 18. November eine sichtbare Anschwellung der linken Lumbalregion hervorgerufen. Man hat bei der Palpation das Gefühl einer kindskopfgroßen prall elastischen Geschwulst. Die Diagnose lautet: Pankreasabszess beziehungsweise Pankreasnekrose. Die am 22. November vorgenommene Operation bestätigt die Diagnose. Nach der Operation finden sich etwa 1,2% Zucker im Urin. Nach etwa 14 Tagen ist der Urin zuckerfrei. Aceton und Acetessigsäure sind schon nach etwa drei Tagen nicht mehr nachweisbar. Heilung der Wunde bis auf eine stark sezernierende Fistel, die wiederholt künstlich geöffnet werden muß, da bei Verschluß sofort wieder Schmerzen mit Erbrechen auftreten. Mitte Januar 1909 Gallenblasenentzündung. Exstirpation der Gallenblase. Patientin wird am 27. März geheilt entlassen. Im Urin kein Zucker. In den ersten Monaten nach der Operation fühlt Patient sich wohl und nimmt an Gewicht zu. Im Oktober 1909 stellen sich auffälliger Heißhunger und Durst ein. Im Harn werden 4% Zucker festgestellt. Patientin magert wieder ab. Es stellen sich erneut kolikartige Schmerzen in der Leber- und Magengegend ein. Im Oktober 1910, als sich Patientin, die sich krank und matt fühlt, wieder vorstellt, werden im Urin 5,2% Zucker und reichlich Aceton und Acetessigsäure festgestellt. Im Dezember 1910 klagt Patientin wieder über zeitweise auftretende heftige Koliken in der rechten Oberbauchgegend. Auch in diesem Falle handelt es sich um eine akute Pankreasnekrose, die sich nach der Operation zu einer immer hartnäckiger werdenden chronischen Pankreatitis mit anschließender Atrophie entwickelt. Ein Spiegelbild für den Prozeß im Pankreas ist auch in diesem Falle das Verhalten des Diabetes.

In neuester Zeit hat Hirschfeldt drei in dieses Gebiet fallende Fälle veröffentlicht, die deshalb besonders interessant sind, weil in allen drei Fällen in der Familienanamnese Diabetes festgestellt werden konnte, eine Tatsache, die den Gedanken an eine gewisse erbliche Disposition für eine Pankreaserkrankung beziehungsweise einen Diabetes aufkommen läßt. Die betreffenden Patienten machten eine Influenza beziehungsweise eine Halsentzündung durch, nach deren Ablauf eine vorübergehende Glykosurie auftrat. Auch

war die Leber entzündet und druckschmerzhaft. In allen drei Fällen trat später ein Diabetes mellitus auf. Wahrscheinlich war es also infolge der Infektionskrankheiten zu einer akuten Entzündung des Pankreas gekommen, die dann in einen chronischen Prozeß überging und zu einer allmählichen Atrophie der Drüse führte. Aehnliche Fälle sind von Lucarelli, Ariolas und Hoffmann veröffentlicht worden.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit berichtet Schott aus der Kölner Universitätsklinik über einen Fall von Pankreasnekrose mit einem Coma diabeticum infolge von Pankreassteinen. Es handelt sich um einen 58jährigen Mann. Patient bekam im Dezember 1922 Koliken im Leib mit Erbrechen und Stuhlverhaltung. Im Laufe der nächsten Jahre traten die Anfälle noch etwa 15—20mal auf und dauerten immer ½—2 Tage. Im letzten Jahre fühlte sich Patient oft müde und schläfrig, und klagte über starkes Durstgefühl. Im Februar 1925 wurde im Urin Zucker festgestellt und zwar wurden bei mittleren Urinmengen zirka 2—5% ausgeschieden. Zeitweise Acetonurie. Am 4. 10. Beginn einer Kolik. Seit dem 7. 10. andauernd starke Leibschmerzen mit Erbrechen, kein Stuhl, röchelnde Atmung, große Mattigkeit. Befund am 14. 12.: Nachweisbare Leberdämpfung. Leib überall druckempfindlich. Geringe Bauchdeckenspannung in der oberen Hälfte des Abdomens. Etwa in Nabelhöhe ist eine quer verlaufende sehr derbe Resistenz zu fühlen. Patient ist soporös, antwortet aber auf Befragen ziemlich klar. Starke Zuckerausscheidungen im Urin. Blutzucker 273 mg. Leukozyten 25 000. Temperatur 37,8. Es gelang Schott, den Patienten durch Insulinspritzen sechs Wochen lang am Leben zu erhalten. Exitus im Coma diabeticum.

Die hier gegebene Zusammenstellung zeigt, daß die Zahl der eingehend beschriebenen Fälle von parenchymatösen Pankreaserkrankungen, die mit einem Diabetes mellitus einhergehen, äußerst gering ist. Ich möchte deshalb über einen Fall aus der Minkowskischen Klinik berichten, der Ende vorigen Jahres dort beobachtet wurde, und den Einfluß einer akut einsetzenden Pankreatitis auf einen bereits bestehenden leichten Diabetes aufs deutlichste zeigt.

Breslau, Medizinische Klinik.

Name: Margarete H., Wohnort, Breslau, Alter: 72 Jahre, Beruf: Näherin. — Aufgenommen: 25. 11. 25. Entlassen: 4. 12. 25 Exitus.

Krankheit: Diabetes mellitus, eitrige Pankreatitis, Cholelithiasis, Peritonitis.

Patientin stammt aus gesunder Familie und war angeblich nie ernstlich krank. Lediglich vor 21 Jahren hatte sie eine Gallensteinkolik, die sich jedoch nicht mehr wiederholte.

Seit ihrer Jugend hatte sie schlechte Augen, mußte jedoch bis in die letzten Jahre hinein in ihrem Berufe angestrengt nähen. Vor einigen Jahren trat aus unbekannter Ursache im rechten Auge eine Venenthrombose mit anschließender Opticusatrophie ein. Seit dem Jahre 1921 leidet sie an einem angeblich leichten Diabetes.

Im Oktober 1925 wurde Drucksteigerung im linken Auge festgestellt. Patientin wurde deshalb im November 1925 in die

Universitätsaugenklinik aufgenommen. Am 6. 11. und 10. 11. wurden Cyklodialysen ausgeführt.

Am 24. 11. traten Atembeschwerden und Hustenreiz mit leichter Temperaturerhöhung auf. Am 25. 11. wurde die Patientin unter dem Verdacht einer Bronchopneumonie in die medizinische Klinik verlegt.

Bei der Aufnahme klagte die Patientin über Schwäche und Schmerzen im Rücken.

Befund.

Es handelt sich um eine mittelgroße Patientin in gutem Ernährungszustande und von kräftigem Körperbau.

Haut und sichtbare Schleimhäute sind genügend durchblutet, Hals und Rachenorgane o. B.

Es besteht eine mäßige Dyspnoe.

Der Brustkorb ist normal gebaut und dehnt sich bei der Atmung gleichmäßig und gut aus. Die Lungengrenzen sind gut verschieblich. Der Klopfschall ist überall sonor. Das Atemgeräusch ist vesiculär. Beiderseits h. u. sind kleinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche zu hören.

Auswurf spärlich, mit eitrig-schleimigen Beimengungen. Tbc. —.

Herz: Grenzen: links: Medioklavicularlinie oben: 3 I. K. K.
rechts: ein Querfinger außerhalb des rechten Sternalrandes.
1. Ton über der Spitze paukend, keine Geräusche. Puls regelmäßig, gut gefüllt, 92 Schläge. Blutdruck: 165/80.

Abdomen: adipös, weich, überall gut eindrückbar.

Leber: zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar, nicht durckschmerzhaft.
Milz: nicht vergrößert.

Nervensystem: Bauchdecken-, Patellar-, Achillessehnenreflexe (schwach) auslösbar, Babinski —.

Temperatur: 37,8.

Urin: Alb.: Spuren Indican: —, Diazo: —, Bilirub: —, Urob: positiv.

Sach: positiv, Aceton: —, Acetessigsäure: —.

Im Sediment Epithelien und vereinzelte Leukozyten. Stuhl regelmäßig, o. B.

Blutzucker: 0,251.

Diagnose: Bronchopneumonie, Diabetes mellitus.

3 mal einen Eßlöffel Sol. Kal. jodat. Brustwickel,
2 mal ½ Tabl. Verodigen

Verlauf.

26. 11 Patientin erhält folgende Diät:
300,0 Gemüse,
80,0 Butter,
80,0 Braten = 47 E., 110 F., 34 K. H.,
2 Eier,
½ Liter Milch.

Sie scheidet an diesem Tage 4,5 gr. Sach. aus.
Aceton: Spuren

27. 11. Bei gleicher Kost scheidet Patientin 5,6 gr. Zucker aus.
Temperatur: 37,6. Blutzucker: 0,251.

28. 11. Nach Zulage von 50,0 Brot werden an diesem Tage 16,5 gr. Zucker ausgeschieden.

29. 11. Kost unverändert. Zucker 10,8 gr.

30. 11. Patientin klagt über außerordentliche Schmerzen im Oberbauch, die ins linke Hypochondrium und nach der linken Schulter zu ausstrahlen. Eine hyperästhetische Zone zieht vom Epigastrium nach links herüber bis in die Gegend des 10. Brustwirbels.
Der Leib ist druckschmerzhaft, besonders in der Gegend der Bauchspeicheldrüse, keine ausgesprochene défense musculaire. Der Appetit ist schlecht. Patientin ist an diesem Tage sehr schwach. Von der Mahlzeit werden 30,0 Fleisch und 25,0 Brot nicht verbraucht.
Zuckerausscheidung 39,2.
Stuhl: angehalten. Einlauf. Höchsttemperatur: 37,8.

1. 12. Diät:
80,0 Fleisch,
60,0 Butter,
50,0 Semmel = 60 E., 82 F., 49 K. H.,
2 Eier,
½ Liter Milch.
Die Schmerzen sind noch immer außerordentlich heftig.
Therapie: Papaverin, 3 mal 10 I. E. Insulin.
82,3 gr. Sach. Höchsttemperatur: 37,4.

2. 12. Die hyperästhetische Zone ist noch erweitert. Auch die Gallenblasengegend ist druckschmerzhaft. Heftige Koliken, die nach dem linken Hypochondrium hinüberstrahlen.
Keine ausgesprochene Défense musculaire.
Schüttelfrost. Höchsttemperatur: 39,2.
Diät wie am vorhergehenden Tage.
Therapie: 3 mal 20 I. E. Insulin.
Sach: 84,6. Blutzucker: 0,322.

3. 12. Status idem. Leukozyten 7500. Temperatur bis 39,6.
Diät: 50,0 Hafermehl, 2 Eier.
Therapie: 3 mal 20 I. E. Insulin, 3 mal 1 Tabl. Verodigen Papaverin. Sachar. 58,5.

4. 12. Patientin verfällt immer mehr. Leukozyten 7900.
7,30 Uhr Exitus letalis.

Fassen wir kurz das Wesentliche dieses Falles zusammen, so handelt es sich um eine 72jährige Frau, die abgesehen von einer vor 21 Jahren aufgetretenen Gallensteinkolik immer gesund war. Vor etwa 5 Jahren wurde ein leichter Diabetes mellitus festgestellt. Im November 1925 wurde Patientin wegen eines Augenleidens in die Universitäts-Augenklinik aufgenommen und von hier wegen einer Bronchopneumonie am 25. November in die innere Klinik verlegt. Die Bronchopneumonie besserte sich rasch, die im Anfang erhöhte Tempe-

ratur ging bald herunter und schwankte zwischen 36,9 und 37,8. Bei Beginn der Beobachtung zeigte es sich, daß bei einer Zufuhr von 47 E., 110 F. und 34 K. H. nur 4,5 bezw. 5,6 gr. Zucker ausgeschieden wurde. Gerhardtsche Probe auf Aceton schwach positiv. Es handelte sich also um einen leichten bis mittelschweren Diabetesfall. Am sechsten Krankheitstage traten plötzlich starke Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend auf, die ins linke Hypochondrium herüberstrahlten. In der mittleren Oberbauchgegend sich nach links herüberziehend bestand eine hyperästhetische, diffus druckschmerzhafte Zone. Die Höchsttemperatur war an diesemTage 37,8. Trotz spasmolytischer Mittel wurden die Schmerzen am nächsten Tage heftiger. Die Temperatur erreichte nur 37,4. Am folgenden Tage stieg die Temperatur rapide in die Höhe, es trat Schüttelfrost ein. In den beiden Tagen seit Beginn des Anfalls verschlechterte sich der Diabetes ganz bedeutend. Injektionen von Insulin wurden ohne Erfolg angewandt. Das ganze Krankheitsbild, insbesondere die Schmerzen im rechten Hypochondrium mit ihren Ausstrahlungen nach links und der hyperästhetischen Zone als auch besonders das Verhalten des Diabetes wies auf eine akute Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, eine akute Pankreatitis, hin. Patientin verfiel immer mehr. Am 4. Dezember trat dann der Exitus ein.

Der Sektionsbefund ergab:

Eitrige Pankreatitis mit Fettgewebsnekrose, Cholecystitis, Cholelithiasis, Peritonitis fibrinosa, Schrumpfniere.

Was in diesem Falle besonders bemerkenswert ist und am meisten interessiert, ist das Verhalten der Zuckerausscheidung im Verlauf des Krankheitsprozesses. Patientin bekommt am ersten Beobachtungstage 300,0 Gemüse, 80,0 Butter, 80, Braten, 2 Eier und ½ Liter Milch, d. h. die Nahrung besteht aus 47,0 Eiweiß, 110,0 Fett und 34,0 Kohlehydraten. Die Zuckerausscheidung beträgt an diesem Tage 4,5 gr. und am nächsten Tage bei gleicher Kost 5,6 gr. Am 28. 11. werden zur bisherigen Kost 50,0 Brot hinzugefügt, und so die Kohlehydratmenge auf zirka 60,6 erhöht. Der Zuckergehalt des Urins beträgt an diesem Tage 16,5 gr. und geht am darauf folgenden Tage sogar wieder auf 10,8 gr. zurück. Am 30. 11., an dem Tage, an dem die akute Pankreaserkrankung einsetzt, steigt die Glykosurie rapide auf 39,2 gr. an, obgleich an diesem Tage wegen Appetitlosigkeit von der bisherigen Kost 30,0 Fleisch und 25,0 Brot gestrichen werden. Daraufhin erhält die Patientin am 1. 12. bei gleichbleibender Kost 3 mal 10 I. E. Insulin. Trotzdem erreicht die Glykosurie eine Höhe von 82,8 gr. Die Schmerzen sind heftiger geworden. Bis zu diesem Tage war die Temperatur subfebril, z. T. sogar normal. Am 2. Dezember setzt ein plötzlicher Temperaturanstieg bis 39,2 mit starkem Schüttelfrost ein. Die Glykosurie steigt trotz der Injektion von 3 mal 20 I. E. Insulin weiter an. Sie beträgt an diesem Tage 84,6 gr. Auch der Blutzuckergehalt der am 27. 11. früh nüchtern noch 0,251 betragen hatte, ist auf 0,322 gestiegen.

Am 3. 12. erhielt Patientin wegen zunehmender Appetitlosigkeit lediglich 50,0 Hafermehl und 2 Eier. Der Zuckergehalt des Urins beträgt an diesem Tage trotz 3 mal 20 I. E. Insulin 58,5 gr. Die

Temperatur steigt weiter bis 39,6. Die Patientin fühlt sich sehr schwach. Am nächsten Tage tritt dann unter kritischem Temperaturabfall der Exitus ein.

Vergleicht man nun die einzelnen Phasen im Verlauf des Krankheitsprozesses mit den jeweiligen Zuckerausscheidungsmengen im Urin, so ist ein Zusammenhang zwischen dem Ausbruch der akuten Pankreatitis und der Verschlimmerung des Diabetes mellitus nicht zu verkennen. Die Frau wird mit einem leichten Diabetes in die Klinik eingeliefert. Das Allgemeinbefinden ist abgesehen von den geringen Erscheinungen der Bronchopneumonie gut. Schmerzen sind nicht vorhanden. Die Temperatur ist subfebril, zeitweise sogar normal. Am 30. November treten plötzlich die Koliken auf und mit ihnen eine rapide Verschlechterung des Diabetes, so daß schon am 1. Dezember die Zuckerausscheidung den Höhepunkt erreicht hat, und 82,8 gr. beträgt. Bemerkenswert ist, daß sowohl am 30. wie am 1. die Temperatur nie höher als 37,8 ist. Die Verschlechterung der Toleranz hat also bereits zwei Tage vor dem Einsetzen der Temperatursteigerung begonnen, und der Einwand, daß bei jeder hochfieberhaften Erkrankung, wie sie ja gewöhnlich auch die akute Pankreatitis ist, die Glykosurie eine Folge der erhöhten Temperatur sein kann, ist in diesem Falle nicht stichhaltig. Die Verschlechterung ist hier sicherlich auf das akute Einsetzen der Pankreaserkrankung zurückzuführen. Das schnelle Fortschreiten des Krankheitsprozesses zeigt sich auch weiter in der steigernden Zuckerausscheidung, die auch durch die einsetzende Insulinbehandlung in keiner Weise beeinflußt wird.

Bei der differentialdiagnostischen Beurteilung des Falles ist vor allem eine Erkrankung des Gallenblasensystems ev. ein perforiertes ulcus ventriculi auszuschließen. Die genauen Forschungen in bezug auf die Differentialdiagnose der Pankreaserkrankungen sind Ergebnisse der letzten Jahre. Auf der vierten Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat Katsch darüber berichtet. Oser, Körte, Schmidt u. a. haben behauptet, daß die Pankreasschmerzen nichts charakteristisches für sich haben, und in derselben Weise z. B. auch bei einer Cholelithiasis in Erscheinung treten. Daß es uncharakteristische Schmerzzeichen bei Pankreatitiden gibt, hält auch Katsch für richtig. In den meisten Fällen sind jedoch gewisse typische Schmerzphänomene vorhanden. Vom Schmerzzentrum, das meist in der Mitte des Oberbauches angegeben wird, strahlen Schmerzen in das linke Epigastrium und Hypochondrium aus, ziehen weiter in die linke Nierengegend und reichen oft bis in die linke Schulter, bezw. Darmbeinschaufel. Daneben besteht eine starke Hautüberempfindlichkeit über der linken Oberbauchgegend, die nach hinten bis etwa in die Gegend des 10.—12. Brustwirbels reicht und eine Zone, die etwa dem 8. Dorsalsegment entspricht, bildet. Dieser überempfindliche Halbgürtel braucht nicht vollständig zu sein, sondern es sind oft nur verschiedene hyperästhetische Bezirke vorhanden, die sich mit Ab- und Zunehmen der Schmerzen verkleinern bezw. vergrößern. Schmerzirradiationen und hyperästhetische Zone nach links sind nach der Ansicht von Katsch typisch für Pankreaserkrankungen.

In dem vorliegenden Falle sind beide Phänomene vorhanden. Die Schmerzen haben ihr Zentrum in der rechten Oberbauchgegend und strahlen ins linke Hypochondrium aus und waren noch in der linken Schulter bemerkbar. Eine hyperästhetische Zone zieht vom Epigastrium nach links hinunter bis in die Gegend des 10. Brustwirbels. Die Druckschmerzhaftigkeit in der Pankreasgegend kann mit zur Diagnose herangezogen werden, doch ist sie in keinem Falle ein charakteristisches Zeichen. Wie aus Krankenberichten von Heiberg hervorgeht, ist ein schmerzloses und fieberfreies Anfangsstadium der akuten Pankreasnekrose nicht allzu selten. Auch in unserem Falle traten die erhöhten Temperaturen erst am dritten Tage der akuten Pankreaserkrankung auf.

Was nun die Aetiologie der Pankreasnekrosen anbetrifft, so ist trotz aller klinischen Forschungen und einer großen Anzahl tierexperimenteller Versuche noch kein klares Bild darüber vorhanden. Es stehen sich in der Hauptsache die Anschauungen Chiaris und Ritters gegenüber. Nach Chiaris Ansicht handelt es sich bei der akuten Pankreasnekrose um die Zerstörung und Nekrotisierung des Drüsen- und Fettgewebes durch aktiviertes Pankreassekret, während Ritter capiläre, durch Nervenreize ausgelöste Blutungen für das Primäre hält und glaubt, daß erst hierdurch eine Gewebsschädigung zustande kommt. Als drittes käme dann noch die bakteriologische Aetiologie in Frage, die in letzter Zeit wieder durch die Untersuchungen von Zöpfel in den Vordergrund getreten ist. Zöpfel fand bei seinen Fällen in den Bauchhöhlenexsudaten fast konstant Bakterien. Untersuchungen von Tietze, Guleke u. a. haben ein negatives Ergebnis gezeitigt. Guleke glaubt deshalb, Zöpfels Anschauung ablehnen zu müssen, und steht auf dem Standpunkt Chiaris, allerdings mit der Einschränkung, daß er für das Zustandekommen der Pankreasnekrose neben einer Aktivierung des Sekrets noch eine Gewebsschädigung für notwendig hält. Im übrigen ist er der Ansicht, daß in den meisten Fällen schon im Anfangsstadium eine Secundärinfektion eintritt, die eine eitrige Entzündung verursacht. Sicher ist, daß eine gewisse Disposition zur Pankreaserkrankung durch Fettleibigkeit, Alkoholismus, Arterosclerose usw. geschaffen wird. In neuester Zeit wird wieder das Zusammentreffen der Erkrankungen der Gallenwege mit Pankreaserkrankungen hervorgehoben. So fanden Körte in 66%, Mayo in 86% und Zöpfel sogar bei 10 von 11 Fällen diese Kombination vor. Daß eine sekundäre Infektion des Pankreas bei Entzündung der Gallenwege leicht stattfinden kann, ist ja bei Betrachtung des Verlaufs der Ausführungsgänge beider Organe leicht erklärlich. Aber auch ein primäres Zustandekommen der akuten Pankreasnekrose ist möglich, wenn man sich der Theorie Gulekes anschließt, der nachweist, daß bei einem Verschluß der Papilla Vateri durch einen sie nicht ganz ausfüllenden Choledochusstein bei normaler Lage beider Gänge ein Rückfließen infizierter Galle in den Ductus Wirsungianus möglich ist. Dazu kommt noch die durch die Stauung verursachte allerdings geringe mechanische Störung. Das Zusammentreffen dieser beiden Momente kann eine Pankreasnekrose bewirken. Daß eine sekundäre Infektion des Pankreas auch auf dem Blut- und Lymphwege zustande kommen

kann, ist aus dem Auftreten von Diabetes nach Infektionskrankheiten ersichtlich.

Was die Aetiologie des vorliegenden Falles betrifft, so erscheint ein Zusammenhang mit der von früherer Zeit bestehenden Erkrankung der Gallenblase durchaus im Bereich der Möglichkeit. Die Autopsie ließ einen auffallend weiten Ductus Wirsungianus erkennen, so daß ein unvollständiger Steinverschluß mit darauf folgender Sekretstauung im Pankreas und Wanderung der Infektion von der Gallenblase nach dem Ductus hin in Frage kommt. Daneben wird die bei dem hohen Alter vorhandene Arteriosclerose als förderndes Moment mitgewirkt haben.

Das klinische Interesse, welches dieser Fall bietet, liegt vor allem darin, daß hier bei genauer Beobachtung der Toleranz der verschlechternde Einfluß einer akuten Pankreaserkrankung auf einen bestehenden leichten Diabetes mellitus festgestellt werden konnte.

Literaturangabe.

1. Fleiner: Berliner Klinische Wochenschrift 1894.
2. Groß u. Guleke: Die Erkrankungen des Pankreas.
3. v. Hansemann: Berliner Klinische Wochenschrift 1889.
4. Heiberg: Die Krankheiten des Pankreas.
5. Hirschfeldt: Berliner Medizinische Wochenschrift. 1908.
6. Israels: Virchows Archiv 1881 Bd. 83.
7. Katsch: Verhandlungen der 4. Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.
8. v. Noorden: Die Fettsucht.
9. Naunyn: Der Diabetes mellitus.
10. Schott: Münchener Medizinische Wochenschrift. Jahrgang 73, Nr. 29.
11. Staemler: Verhandlungen der 4. Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.
12. Weichselbaum: Wiener Klinische Wochenschrift 1911, Nr. 5.

Lebenslauf.

Ich bin am 15. III. 1899 als Sohn des Kantors Leopold Schufftan und seiner Frau Auguste, geb. Pinkus in Bärwalde, Krs. Neu-Stettin, geboren. Nach Besuch des Gymnasiums zu Danzig machte ich dort im November 1917 mein Notabitur und war vom Dezember 1917 bis Dezember 1918 Soldat. Ich studierte nach meiner Entlassung aus dem Heeresdienste an den Universitäten Rostock, Königsberg und Breslau Medizin. In Königsberg machte ich im Juni 1923 mein Staatsexamen und erhielt am 1. August 1924 meine Approbation als prakt. Arzt. Seit dem 1. August 1926 bin ich in Liegnitz als prakt. Arzt tätig. Ich bin preußischer Staatsangehöriger.

Siegbert Schufftan.

Buchdruckerei Leopold Freund, Breslau, Herrenstrasse 29/30